

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-114700
(43)Date of publication of application : 24.04.2001

(51)Int.Cl. A61K 47/02
A61K 9/08
A61K 31/352
A61K 31/4402
A61K 47/20

(21)Application number : 11-291762 (71)Applicant : HISAMITSU PHARMACEUT CO INC
SAGA SEIYAKU KK

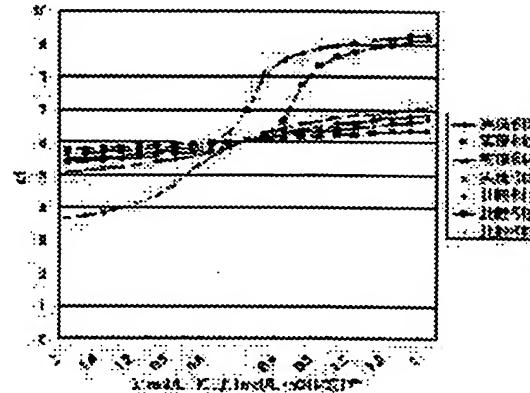
(22)Date of filing : 14.10.1999 (72)Inventor : MIYATA SATORU
NAKAMURA YUKIO

(54) EYE DROP COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for obtaining pH which is stable in eye drop.

SOLUTION: This eye drop composition is characterized in that a mixture of α -aminocaproic acid with boric acid is compounded therein as a buffer.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

JP0 and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The ophthalmic-solutions constituent characterized by blending the mixture of epsilon-aminocaproic acid and a boric acid as a buffer.

[Claim 2] The ophthalmic-solutions constituent according to claim 1 with which epsilon-aminocaproic acid is characterized by 0.2 – 1.5 weight / capacity %, and a boric acid being 0.5 – 1.5 weight / capacity %.

[Claim 3] The ophthalmic-solutions constituent according to claim 1 or 2 characterized by doing 0.04–0.5 weight / capacity % combination of polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70) as a suspending agent.

[Claim 4] The ophthalmic-solutions constituent according to claim 1 to 3 characterized by doing 0.05–0.5 weight / capacity % combination of chlorobutanol as a stimulative improvement agent.

[Claim 5] The ophthalmic-solutions constituent according to claim 1 to 4 characterized by pH being 5–7.5.

[Claim 6] The ophthalmic-solutions constituent according to claim 1 to 5 with which an active principle is characterized by being disodium cromoglycate and chlorpheniramine maleate.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the ophthalmic-solutions constituent characterized by blending the mixture of epsilon-aminocaproic acid and a boric acid as a buffer. Moreover, as an active principle, it is related with the ophthalmic-solutions constituent with which disodium cromoglycate and chlorpheniramine maleate are blended.

[0002]

[Description of the Prior Art] As a buffer of ophthalmic solutions, although the boric-acid-borax, the citric-acid-sodium citrate, the dibasic-sodium-phosphate-sodium dihydrogenphosphate, etc. are used, the combination of epsilon-aminocaproic acid and a boric acid is not reported until now.

[0003] Moreover, with those ophthalmic solutions, although the ophthalmic solutions which blended disodium cromoglycate (generic-name Intal: following in this way notation) as an active principle are already marketed, a buffer is blended and accommodation of pH is performed in order to keep pH of ophthalmic solutions at 5-8 from viewpoints, such as stimulative or a crystal deposit to an eye.

[0004] As patent reference about the ophthalmic solutions of the Intal combination, although there are JP,6-39379,B, JP,4-9339,A, JP,4-66452,B, etc., for example, there is no publication about a buffer in these. moreover — JP,57-56448,B — as a buffer — the sodium-citrate-citric-acid and boric-acid-sodium borate — moreover, by JP,6-336429,A, boric-acid and phosphoric-acid 1 hydrogen sodium and a sodium dihydrogenphosphate are further illustrated for acid sodium phosphate-sodium phosphate by JP,54-25082,A. Moreover, although the boric-acid buffer, the phosphoric-acid buffer, the carbonate buffer, and the acetate buffer are illustrated by the PCT WO 98/No. 13040 official report, there is no publication about concrete combination. Moreover, the sodium phosphate-boric acid is illustrated by the PCT WO 97/No. 2414 official report. Although epsilon-aminocaproic acid is furthermore indicated by the example at JP,7-5456,B, this is not what blended epsilon-aminocaproic acid as an active principle, and was blended as a buffer.

[0005] In the patent reference about the ophthalmic solutions of the Intal combination, the example which blended the epsilon-aminocaproic acid and the boric acid of this invention as a buffer is not indicated as mentioned above. On the other hand, in the case of the ophthalmic solutions for antiallergic which blended Intal and chlorpheniramine maleate, if a benzalkonium chloride is used as antiseptics, producing insoluble precipitate in water is reported. Various approaches are proposed in order to prevent generation of this precipitate. For example, although the example (JP,4-66452,B) which blended the surfactant of the example (JP,54-25082,B) which added the chelating agent or the sequestering agent, the example (PCT WOJP 95/No. 02724 official report) which blended alkanolamine, polysorbate 80, and polyoxyethylene hydrogenated-castor-oil 60 grade is indicated, the example which used polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70) as a suspending agent is not indicated.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] In the case of the ophthalmic solutions for antiallergic

which blended especially Intal and chlorpheniramine maleate, it is very important from the above-mentioned reason to keep pH at 5-7.5. That is, if pH falls, while the stimulus to an eye will become strong, a deposit of the precipitate of water-insoluble nature is found. When a benzalkonium chloride is furthermore blended as antiseptics, combination of a resolvent is needed in order that the precipitate of water-insoluble nature may generate. In addition, it is known that the ophthalmic solutions for antiallergic which blended Intal and chlorpheniramine maleate have a stimulus at the time of instillation.

[0007] Therefore, the technical problem of this invention is to, mitigate [offering the approach for acquiring stable pH in ophthalmic solutions preventing generation of the precipitate of water-insoluble nature, when a benzalkonium chloride is further used as antiseptics, and] the stimulus at the time of instillation in addition.

[0008]

[Means for Solving the Problem] In order to solve the above-mentioned technical problem, when this invention persons blended the mixture of epsilon-aminocaproic acid and a boric acid as a buffer of ophthalmic solutions as an approach for inquiring wholeheartedly and acquiring stable pH, thereby, they came to complete a header and this invention for there being little change of pH also with time.

[0009] That is, this invention relates to the ophthalmic-solutions constituent characterized by blending the mixture of epsilon-aminocaproic acid and a boric acid as a buffer. Moreover, it is related with said ophthalmic-solutions constituent with which, as for this invention, epsilon-aminocaproic acid is characterized by 0.2 - 1.5 weight / capacity %, and a boric acid being 0.5 - 1.5 weight / capacity %. This invention relates to said ophthalmic-solutions constituent characterized by doing 0.04-0.5 weight / capacity % combination of polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70) as a suspending agent again. Furthermore, this invention relates to said ophthalmic-solutions constituent characterized by doing 0.05-0.5 weight / capacity % combination of chlorobutanol as a stimulative improvement agent. Moreover, this invention relates to said ophthalmic-solutions constituent characterized by pH being 5-7.5.

[0010] Furthermore, it is related also with said ophthalmic-solutions constituent with which this invention is characterized by active principles being disodium cromoglycate and chlorpheniramine maleate. Reservation of the eye organization stimulative mitigation resulting from fluctuation of pH and the stability of a drug or generation of precipitate can suppress the phenomenon which is not desirable as ophthalmic solutions, and the ophthalmic-solutions constituent of this invention can prevent a crystal deposit of the drug originating in pH fluctuation, generating of precipitate, or an eye membrane stimulus. Moreover, when chlorobutanol is used especially as antiseptics, the fall of pH accompanying decomposition of chlorobutanol with time is suppressed.

Furthermore, when polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70) was blended as a resolvent and a benzalkonium chloride is used as antiseptics, generation of the precipitate of water-insoluble nature can be prevented. In the case of the Intal combination ophthalmic solutions, an initial stimulus is also mitigable by blending chlorobutanol.

[0011] Since epsilon-aminocaproic acid has pharmacological actions, such as a hemostatic action, an antiallergic operation, and anti-inflammatory activity, as a former and antiplasmin agent, 1 - 5 weight / capacity % has been blended with ophthalmic solutions as an active principle. As a buffer, although usually used with the loadings below 0.5 weight / capacity %, buffer capacity becomes large, so that it blends also in it as mostly as possible. since the pharmacology effectiveness as an active principle will be demonstrated if many [as loadings of epsilon-aminocaproic acid, if too few, buffer capacity will not be obtained, and / too] — 0.2 - 1.5 weight / capacity % — 0.3 - 1.0 weight / capacity % is blended preferably. moreover — since pH becomes low too much and optimum pH cannot be maintained, if many [if there are too few boric acids blended with coincidence, buffer capacity will not be obtained, and / too] — 0.5 - 1.5 weight / capacity % — 0.5 - 1.2 weight / capacity % is blended preferably. The compounding ratio of epsilon-aminocaproic acid and a boric acid can be suitably fluctuated, in order to maintain pH 5-7.5 in the range of the above-mentioned loadings, but in order to make osmotic pressure into tear fluid and an isotonicity, the loadings of epsilon-aminocaproic acid and a boric acid are limited to some extent. About especially a boric acid, since the viewpoint of an

BEST AVAILABLE COPY

isotonicity with tear fluid to salt equivalent is 0.50, the combination weight / more than capacity % is difficult.

[0012] although polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70) is blended as a resolvent in order to prevent generation of sediment of water-insoluble nature when a benzalkonium chloride is used as antiseptics, since below the 0.02 weight / capacity % of the effectiveness as a resolvent are inadequate and it can, on the other hand, consider stimulative [to an eye organization] 0.5 weight / above capacity % — 0.04 – 0.5 weight / capacity % — it is made desirable 0.1–0.3 weight / capacity % combination. moreover — although the chlorobutanol usually blended as antiseptics is blended in order to mitigate an initial stimulus of the Intal combination ophthalmic solutions, since effectiveness is not acquired by below 0.05 weight / capacity % and combination becomes difficult at the ophthalmic solutions which are aquosity 0.5 weight / above capacity % — 0.05 – 0.5 weight / capacity % — it is made desirable 0.06–0.2 weight / capacity % combination.

[0013] As an example of an active principle, Intal and chlorpheniramine maleate are mentioned as ophthalmic solutions for antiallergic. As loadings, it is usually blended, for example with the loadings (Intal 1 – the amount of duplex / capacity %, chlorpheniramine maleate 0.01 – 0.03 weight / capacity %) in a commercial item.

[0014] In addition, the active principle in which combination to commercial ophthalmic solutions is usually accepted, for example, glycyrrhizinate dipotassium, Resolution of berberine sulfate etc., a convergence component, tocopherol acetate, cyanocobalamin, Vitamins, such as pyridoxine hydrochloride, retinol acetate, and a flavin adenine Congestion removers, such as naphazoline hydrochloride and naphazoline nitrate, potassium L-aspartate, Amino acid, such as L-asparatic acid magnesium and aminoethylsulfonic acid Sulfa drugs, such as sulfamethoxazole and sulfamethoxazole sodium, Mineral, such as potassium chloride and a sodium chloride, hydroxyethyl cellulose, Celluloses, such as hydroxypropyl methylcellulose, calcium pantothenate, Lysozyme chloride, azulene sulfonate sodium, allantoin, ketotifen fumarate, Hyaluronate sodium, Panthenol, diphenhydramine hydrochloride, Ephedrine hydrochloride, polyvinyl alcohol, a polyvinyl pyrrolidone, alkylpolyamino ethylglycine, epsilon-aminocaproic acid, sodium chondroitin sulfate, a boric acid, etc. can be blended within the limits of the combination criteria.

[0015] Moreover, as an additive, the basis component usually used for ophthalmic solutions can be blended. As these examples, a stabilizing agent, sterilized water, etc., such as solubilizing agents, such as viscous agents, such as isotonizing agents, such as pH regulators, such as cooled agents, such as l-menthol, camphor, and a borneol, a sodium hydroxide, and a hydrochloric acid, potassium chloride, a glycerol, and propylene glycol, and hydroxyethyl cellulose, ethanol, polysorbate 80, polyoxyethylene hydrogenated castor oil 60, propylene glycol, and a polyethylene glycol, a sodium hydrogensulfite, disodium edetate, and a sodium hydrogensulfite, are mentioned. These can usually be blended in the amount used as ophthalmic solutions. Moreover, the ophthalmic solutions of this invention can be manufactured by the approach by which ophthalmic solutions are usually manufactured. For example, an active principle and an additive component are cooled to a room temperature after the stirring dissolution to the sterile purified water heated at 40–80 degrees C. Next, disinfection filtration of this solution is carried out with a membrane filter, and it is obtained by filling up an ophthalmic-solutions container.

[0016]

[Example] Although an example, the example of a comparison, and the example of a trial are given to below and this invention is explained to it, thereby, this invention is not limited.

Example 1 glycyrrhizinate dipotassium 100mg chlorpheniramine maleate 15mg methylparaben 25mg boric acid 1000mg epsilon-aminocaproic acid 500mg propylene glycol 500mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0017]

Example 2 disodium cromoglycate 1000mg chlorpheniramine maleate 15mg benzalkonium chloride 2mg boric acid 1000mg epsilon-aminocaproic acid 500mg ethanol 500mg polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70)

300mgd(s)-camphor 15mg disodium edetate 10mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0018]

Example 3 disodium cromoglycate 1000mg chlorpheniramine maleate 15mg benzalkonium chloride

2mg boric acid 1500mg epsilon-aminocaproic acid 1000mg ethanol 500mg polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70)

300mgd(s)-camphor 15mg disodium edetate 10mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0019]

Example 4 disodium cromoglycate 1000mg chlorpheniramine maleate 15mg benzalkonium chloride 2mg boric acid 1000mg epsilon-aminocaproic acid 400mg ethanol 500mg polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70)

300mgd(s)-camphor 15mg disodium edetate 10mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0020]

Example 5 disodium cromoglycate 1000mg chlorpheniramine maleate 15mg benzalkonium chloride 2mg boric acid 630mg epsilon-aminocaproic acid 200mg ethanol 500mg polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70)

200mgd(s)-camphor 15mg disodium edetate 10mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0021]

Example 6 disodium cromoglycate 1000mg chlorpheniramine maleate 15mg methylparaben 25mg chlorobutanol 100mg boric acid 1000mg epsilon-aminocaproic acid 400mg propylene glycol 500mgd(s)-camphor 15mg disodium edetate 10mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0022]

Example of comparison 1 disodium cromoglycate 1000mg chlorpheniramine maleate 15mg benzalkonium chloride 2mg epsilon-aminocaproic acid 500mg propylene glycol 500mg polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70)

400mgd(s)-camphor 15mg disodium edetate 10mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0023]

Example of comparison 2 disodium cromoglycate 1000mg chlorpheniramine maleate 15mg benzalkonium chloride 2mg citric acid 2mg epsilon-aminocaproic acid 500mg propylene glycol 500mg polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70)

400mgd(s)-camphor 15mg disodium edetate 10mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0024]

Example of comparison 3 disodium cromoglycate 1000mg chlorpheniramine maleate 15mg benzalkonium chloride 2mg boric acid 1000mg borax 500mg propylene glycol 500mg polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70)

400mgd(s)-camphor 15mg disodium edetate 10mg sterile purified water ** Amount whole quantity 100mL[0025] example of trial 1: . which added the NaOH solution (six or more pH) of 0.1 mol/L, or HCl (six or less pH) of 0.1 mol/L to the ophthalmic solutions (pH6) of an example and the example of a comparison, measured change of pH, and carried out titration curve creation in order to examine the buffer capacity of pH in the ophthalmic solutions of the comparison buffer of the buffer capacity of a buffer — the result is shown in Table 1 and drawing 1.

an Example 2:epsilon-aminocaproic acid (500mg)-boric-acid (1000mg) example — a 3:epsilon-aminocaproic acid (1000mg)-boric-acid (1500mg) example 4:epsilon-aminocaproic acid (400mg)-boric-acid (1000mg) example — the example of an example of 5:epsilon-aminocaproic acid (200mg)-boric-acid (630mg) comparison 1:epsilon-aminocaproic acid (500mg) comparison — an example of 2:epsilon-aminocaproic acid (500mg)-citric-acid (3mg) comparison 3:boric-acid (1000mg)-borax (500mg) [0026]

[Table 1]

BEST AVAILABLE COPY

0.1mol/LHCl	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2	比較例3
2	5.61	5.77	5.48	5.07	5.41	5.86	3.66
1.8	5.64	5.79	5.52	5.13	5.44	5.4	3.75
1.6	5.68	5.82	5.55	5.18	5.49	5.44	3.86
1.4	5.72	5.84	5.58	5.24	5.54	5.49	3.99
1.2	5.76	5.87	5.63	5.31	5.59	5.53	4.15
1	5.8	5.9	5.69	5.38	5.66	5.58	4.38
0.8	5.84	5.93	5.75	5.46	5.75	5.64	4.72
0.6	5.89	5.96	5.81	5.58	5.85	5.7	5.18
0.4	5.94	5.99	5.88	5.7	6.04	5.79	5.56
0.2	5.99	6.02	5.98	5.87	6.29	5.89	5.83
0.1mol/LNaOH							
	6.04	6.05	6.06	6.05	6.98	6.04	6.04
0.2	6.13	6.07	6.13	6.25	8.12	6.22	6.17
0.4	6.2	6.11	6.23	6.42	8.52	6.65	6.29
0.6	6.24	6.14	6.33	6.55	8.71	7.72	6.89
0.8	6.31	6.18	6.42	6.66	8.85	8.33	6.48
1	6.37	6.22	6.49	6.75	8.94	8.58	6.56
1.2	6.44	6.24	6.56	6.82	9.03	8.74	6.63
1.4	6.5	6.27	6.7	6.87	9.1	8.87	6.69
1.6	6.56	6.3	6.75	6.93	9.16	8.97	6.74
1.8	6.62	6.34	6.8	6.98	9.23	9.05	6.79
2	6.68	6.37	6.86	7.03	9.27	9.12	6.83

[0027] There was less change of pH than the ophthalmic solutions using the buffer which ophthalmic solutions using the mixture of the epsilon-aminocaproic acid-boric acid shown in the examples 2, 3, 4, and 5 as a buffer showed in the examples 1, 2, and 3 of a comparison so that clearly from the result of Table 1 and drawing 1.

The example 2 of a trial: In the ophthalmic solutions of the dissolution experiment example 2, it polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70) (resolvent 1) Reached as a resolvent, instead the ophthalmic solutions which changed the loadings of propylene glycol (resolvent 2) and were added were prepared, and the existence of precipitate was observed. The result is shown in Table 2.

[0028]

[Table 2]

溶剤の種類 配合量 (100mL中)	溶剤1	溶剤2
20mg	沈殿物あり	沈殿物あり
40mg	沈殿物なし	沈殿物あり
50mg	沈殿物なし	沈殿物あり
100mg	沈殿物なし	沈殿物あり
200mg	沈殿物なし	沈殿物あり

The force in which polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70) controls generation of precipitate was strong so that clearly from the result of Table 2. Moreover, as loadings, when it was 40mg or more, precipitate was not seen. However, when taking the stimulus to an eye organization into consideration, little way of the loadings of a surfactant was desirable, and it was thought that the less than amount usually blended with ophthalmic solutions as an additive, i.e., 500mg, was desirable.

[0029]

[Effect of the Invention] It is the ophthalmic-solutions constituent characterized by this invention blending the mixture of epsilon-aminocaproic acid 0.2 – 1.5 weight / capacity %, and a boric acid 0.5 – 1.5 weight / capacity % as a buffer of ophthalmic solutions, and the approach for maintaining pH of ophthalmic solutions to stability is offered. Since pH of ophthalmic solutions is kept with time to stability by 5-7.5 by making it this formula, while mitigating stimulative [to the eye organization resulting from a rise or fall of pH], it has the effectiveness of suppressing

generation of insoluble precipitate in the crystal deposit or water origin in additive components, such as an active principle or a benzalkonium chloride. It is effective if the disodium cromoglycate (Intal) and chlorpheniramine maleate which are the ophthalmic solutions for antiallergic are especially applied to the ophthalmic solutions made into the active principle. Moreover, it becomes effective by blending polyoxyethylene (200) polyoxy propylene glycol (70) as a resolvent to suppress the crystal deposit of an active principle or the additive component origin or generation of the precipitate of water-insoluble nature. Furthermore, the formula which blended chlorobutanol can mitigate stimulative [at the time of instillation by Intal].

[Translation done.]

*** NOTICES ***

JP0 and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] The titration curve of the various buffers in ophthalmic solutions is shown.

[Translation done.]

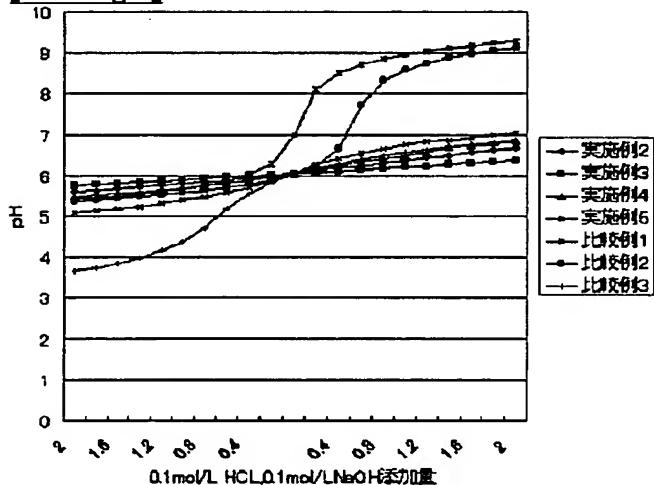
* NOTICES *

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DRAWINGS

[Drawing 1]



[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-114700

(P2001-114700A)

(43)公開日 平成13年4月24日 (2001.4.24)

(51)Int.Cl.
A 61 K 47/02
9/08
31/352
31/4402
47/20

識別記号

F I
A 61 K 47/02
9/08
31/352
31/4402
47/20

テ-71-ト (参考)
4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 6 OL (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平11-291762

(22)出願日 平成11年10月14日 (1999.10.14)

(71)出願人 000160522
久光製薬株式会社
佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地

(71)出願人 599043770
佐賀製薬株式会社
佐賀県三養基郡基山町小倉481番地

(72)発明者 宮田 優
佐賀県鳥栖市西田町103

(72)発明者 中村 幸男
福岡県福岡市博多区寿町2-6-18

(74)代理人 100102842
弁理士 葛和 清司 (外1名)

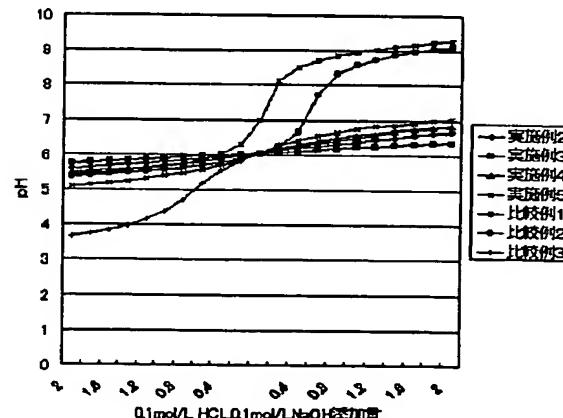
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 点眼剤組成物

(57)【要約】

【課題】 点眼剤において安定なpHを得るための方法を提供する。

【解決手段】 緩衝剤として、イブシロン-アミノカブロン酸及びホウ酸の混合物を配合することを特徴とする、点眼剤組成物。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 緩衝剤として、イブシロンーアミノカブロン酸及びホウ酸の混合物を配合することを特徴とする、点眼剤組成物。

【請求項2】 イブシロンーアミノカブロン酸が0.2～1.5重量/容量%及びホウ酸が0.5～1.5重量/容量%であることを特徴とする、請求項1に記載の点眼剤組成物。

【請求項3】 沈殿防止剤として、ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)を0.04～0.5重量/容量%配合することを特徴とする、請求項1又は2に記載の点眼剤組成物。

【請求項4】 刺激性の改善剤として、クロロブタノールを0.05～0.5重量/容量%配合することを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載の点眼剤組成物。

【請求項5】 pHが5～7.5であることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載の点眼剤組成物。

【請求項6】 有効成分が、クロモグリク酸ナトリウム及びマレイン酸クロルフェニラミンであることを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載の点眼剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、緩衝剤として、イブシロンーアミノカブロン酸及びホウ酸の混合物を配合することを特徴とする点眼剤組成物に関する。また有効成分として、クロモグリク酸ナトリウム及びマレイン酸クロルフェニラミンが配合される点眼剤組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 これまで点眼剤の緩衝剤としては、ホウ酸-ホウ砂、クエン酸-クエン酸ナトリウム及びリン酸水素ナトリウム-リン酸二水素ナトリウム等が使用されているが、イブシロンーアミノカブロン酸とホウ酸の組み合わせは報告されていない。

【0003】 また有効成分としてクロモグリク酸ナトリウム(一般名インタル:以下このように表記)を配合した点眼剤は既に市販されているが、それらの点眼剤では目に対する刺激性或いは結晶析出等の観点から点眼剤のpHを5～8に保つべく緩衝剤を配合してpHの調節が行われている。

【0004】 インタル配合の点眼剤に関する特許文献としては、例えば特公平6-39379号公報、特開平4-9339号公報、特公平4-66452号公報等があるがこれらには緩衝剤に関する記載はない。また特公昭57-56448号公報には、緩衝剤としてクエン酸ナトリウム-クエン酸、ホウ酸-ホウ酸ナトリウムが、また特開昭54-25082号公報には酸性リン酸ナトリウム-リン酸ナトリウムが、さらに特開平6-336429号公報ではホウ酸、リン酸-水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムが例示されている。またPCT WO98/13040号公報にはホウ酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、炭酸

塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤が例示されているが、具体的な組合せについての記載はない。またPCT WO97/2414号公報にはリン酸ナトリウム-ホウ酸が例示されている。さらに特公平7-5456号公報には実施例にイブシロンーアミノカブロン酸が記載されているが、これはイブシロンーアミノカブロン酸を有効成分として配合したものであり、緩衝剤として配合したものではない。

【0005】 以上のようにインタル配合の点眼剤に関する特許文献の中には、本発明のイブシロンーアミノカブロン酸とホウ酸を緩衝剤として配合した例は開示されていない。一方、インタル及びマレイン酸クロルフェニラミンを配合した抗アレルギー用点眼剤の場合には、防腐剤として塩化ベンザルコニウムを使用すると水に不溶な沈殿物を生じることが報告されている。この沈殿物の生成を防ぐために種々の方法が提案されている。例えばキレート化剤又は金属イオン封鎖剤を添加した例(特公昭54-25082号公報)、アルカノールアミンを配合した例(PCT WOJP95/02724号公報)、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等の界面活性剤を配合した例(特公平4-66452号公報)等が開示されているが、沈殿防止剤としてポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)を使用した例は開示されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 特にインタル及びマレイン酸クロルフェニラミンを配合した抗アレルギー用点眼剤の場合には、pHを5～7.5に保つことは上記の理由から非常に重要である。即ち、pHが低下すると目に対する刺激が強くなると共に、水不溶性の沈殿物の析出がみられる。さらに塩化ベンザルコニウムを防腐剤として配合すると、水不溶性の沈殿物が生成するため溶解剤の配合が必要となる。加えてインタル及びマレイン酸クロルフェニラミンを配合した抗アレルギー用点眼剤は、点眼時に刺激があることが知られている。

【0007】 従って、本発明の課題は、点眼剤において安定なpHを得るための方法を提供すること、さらには塩化ベンザルコニウムを防腐剤とした場合に水不溶性の沈殿物の生成を防止すること、加えて点眼時の刺激を軽減することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題を解決するために銳意研究を行い、安定なpHを得るための方法として、点眼剤の緩衝剤としてイブシロンーアミノカブロン酸とホウ酸の混合物を配合したところ、これにより経時的にもpHの変化が少ないと見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】 即ち、本発明は、緩衝剤として、イブシロンーアミノカブロン酸及びホウ酸の混合物を配合することを特徴とする、点眼剤組成物に関する。また本発明は、イブシロンーアミノカブロン酸が0.2～1.5重量/容

量%及びホウ酸が0.5~1.5重量/容量%であることを特徴とする、前記点眼剤組成物に関する。本発明はまた、沈殿防止剤として、ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)を0.04~0.5重量/容量%配合することを特徴とする、前記点眼剤組成物に関する。さらに本発明は、刺激性の改善剤として、クロロブタノールを0.05~0.5重量/容量%配合することを特徴とする、前記点眼剤組成物に関する。また本発明は、pHが5~7.5であることを特徴とする、前記点眼剤組成物に関する。

【0010】さらに本発明は、有効成分が、クロモグリク酸ナトリウム及びマレイン酸クロルフェニラミンであることを特徴とする、前記点眼剤組成物にも関する。本発明の点眼剤組成物は、pHの変動に起因する眼組織刺激性の軽減、薬物の安定性の確保或いは沈殿物の生成等、点眼剤として好ましくない現象を抑えることができ、pH変動に由来する薬物の結晶析出、沈殿物の発生或いは眼粘膜刺激等を防止することができる。また特に防腐剤としてクロロブタノールを用いた場合には、クロロブタノールの経時的な分解に伴うpHの低下が抑えられる。さらに、溶解剤としてポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)を配合すると塩化ベンザルコニウムを防腐剤とした場合に、水不溶性の沈殿物の生成を防止することができる。インターレ配合点眼剤の場合には、クロロブタノールを配合することによって初期刺激を軽減することもできる。

【0011】イブシロンーアミノカプロン酸は、従来、抗プラスミン剤として、止血作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用等の薬理作用を有するため、有効成分として点眼剤に1~5重量/容量%が配合されてきた。緩衝剤としては、通常0.5重量/容量%以下の配合量で使用されるが、その中でもできるだけ多く配合するほど緩衝能が大きくなる。イブシロンーアミノカプロン酸の配合量としては、少なすぎると緩衝能が得られず、多すぎると有効成分としての薬理効果が発揮されるので、0.2~1.5重量/容量%、好ましくは0.3~1.0重量/容量%が配合される。また同時に配合されるホウ酸は、少なすぎると緩衝能が得られず、多すぎるとpHが低くなりすぎて最適pHを維持できないので、0.5~1.5重量/容量%、好ましくは0.5~1.2重量/容量%が配合される。イブシロンーアミノカプロン酸とホウ酸の配合比は、上記の配合量の範囲でpH 5~7.5を維持するために適宜増減することができるが、浸透圧を涙液と等張にするためイブシロンーアミノカプロン酸とホウ酸の配合量はある程度限定される。特にホウ酸については、涙液との等張の観点から食塩当量が0.50であるため1.5重量/容量%以上の配合は難しい。

【0012】一方、塩化ベンザルコニウムを防腐剤とした場合に、水不溶性の沈殿物の生成を防止するためには、溶解剤としてポリオキシエチレン(200)ポリオキ

シプロピレングリコール(70)を配合するが、0.02重量/容量%以下では溶解剤としての効果が不充分であり、0.5重量/容量%以上では眼組織への刺激性が考えられるので0.04~0.5重量/容量%、好ましくは0.1~0.3重量/容量%配合する。またインターレ配合点眼剤の初期刺激を軽減するためには、通常防腐剤として配合されているクロロブタノールを配合するが、0.05重量/容量%以下では効果が得られず、また0.5重量/容量%以上では水性である点眼剤に配合が困難になるので、0.05~0.5重量/容量%、好ましくは0.06~0.2重量/容量%配合する。

【0013】有効成分の例としては、抗アレルギー用点眼剤としてインターレ及びマレイン酸クロルフェニラミンが挙げられる。配合量としては、例えば通常市販品での配合量(インターレ1~2重量/容量%、マレイン酸クロルフェニラミン0.01~0.03重量/容量%)で配合される。

【0014】その他、通常市販の点眼剤への配合が認められている有効成分、例えばグリチルリチン酸二カリウム、硫酸ペルペリン等の消炎、収斂成分、酢酸トコフェロール、シアノコバラミン、塩酸ビリドキシン、酢酸レチノール、フラビンアデニン等のビタミン類、塩酸ナファゾリン、硝酸ナファゾリン等の充血除去剤、L-アスパラギン酸カリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アミノエチルスルホン酸等のアミノ酸類、スルファメトキサゾール、スルファメトキサゾルナトリウム等のサルファ剤、塩化カリウム、塩化ナトリウム等の無機塩類、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース類、バントテン酸カルシウム、塩化リゾチーム、アズレンスルホン酸ナトリウム、アラントイン、フマル酸ケトチフェン、ヒアルロン酸ナトリウム、パンテノール、塩酸ジフェニヒドラミン、塩酸エフェドリン、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、アルキルポリアミノエチルグリシン、イブシロンーアミノカプロン酸、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ホウ酸等をその配合基準の範囲内で配合することができる。

【0015】また添加剤としては、通常点眼剤に使用される基剤成分を配合することができる。これらの例としては、1-メントール、カンフル、ボルネオール等の清涼化剤、水酸化ナトリウム、塩酸等のpH調節剤、塩化カリウム、グリセリン、プロピレングリコール等の等張化剤、ヒドロキシエチルセルロース等の粘稠剤、エタノール、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の溶解補助剤、亜硫酸水素ナトリウム、エデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム等の安定化剤及び滅菌水等が挙げられる。これらは通常、点眼剤として使用される量で配合することができる。また本発明の点眼剤は、通常点眼剤が製造される方法で製造することができる。例えば、有効成分及び添加剤成分を40~80°C

に加熱した滅菌精製水に攪拌溶解後、室温まで冷却する。次にこの溶液をメンブランフィルターにて除菌ろ過し、点眼剤容器に充填することで得られる。

【0016】

*

実施例1

グリチルリチン酸二カリウム	100mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
メチルパラベン	25mg
ホウ酸	1000mg
イブシロン-アミノカプロン酸	500mg
プロピレングリコール	500mg
<u>滅菌精製水</u>	<u>適量</u>
<u>全量</u>	<u>100mL</u>

【0017】

実施例2

クロモグリク酸ナトリウム	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
塩化ベンザルコニウム	2mg
ホウ酸	1000mg
イブシロン-アミノカプロン酸	500mg
エタノール	500mg
ポリオキシエチレン(200) ポリオキシプロピレングリコール(70)	300mg
d-カンフル	15mg
エデト酸ナトリウム	10mg
<u>滅菌精製水</u>	<u>適量</u>
<u>全量</u>	<u>100mL</u>

【0018】

実施例3

クロモグリク酸ナトリウム	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
塩化ベンザルコニウム	2mg
ホウ酸	1500mg
イブシロン-アミノカプロン酸	1000mg
エタノール	500mg
ポリオキシエチレン(200) ポリオキシプロピレングリコール(70)	300mg
d-カンフル	15mg
エデト酸ナトリウム	10mg
<u>滅菌精製水</u>	<u>適量</u>
<u>全量</u>	<u>100mL</u>

【0019】

実施例4

クロモグリク酸ナトリウム	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
塩化ベンザルコニウム	2mg
ホウ酸	1000mg
イブシロン-アミノカプロン酸	400mg
エタノール	500mg
ポリオキシエチレン(200) ポリオキシプロピレングリコール(70)	

* 【実施例】以下に実施例、比較例及び試験例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。

d-カンフル	300mg
エデト酸ナトリウム	15mg
滅菌精製水	10mg
全量	適量
	100mL

【0020】

実施例5

クロモグリク酸ナトリウム	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
塩化ベンザルコニウム	2mg
ホウ酸	630mg
イブシロン-アミノカプロン酸	200mg
エタノール	500mg
ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)	200mg
d-カンフル	15mg
エデト酸ナトリウム	10mg
滅菌精製水	適量
全量	100mL

【0021】

20

実施例6

クロモグリク酸ナトリウム	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
メチルバラベン	25mg
クロロブタノール	100mg
ホウ酸	1000mg
イブシロン-アミノカプロン酸	400mg
プロピレングリコール	500mg
d-カンフル	15mg
エデト酸ナトリウム	10mg
滅菌精製水	適量
全量	100mL

【0022】

比較例1

クロモグリク酸ナトリウム	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
塩化ベンザルコニウム	2mg
イブシロン-アミノカプロン酸	500mg
プロピレングリコール	500mg
ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)	400mg
d-カンフル	15mg
エデト酸ナトリウム	10mg
滅菌精製水	適量
全量	100mL

【0023】

比較例2

クロモグリク酸ナトリウム	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
塩化ベンザルコニウム	2mg

9	クエン酸	2mg
	イブシロン-アミノカプロン酸	500mg
	プロピレングリコール	500mg
	ポリオキシエチレン(200) ポリオキシプロピレングリコール(70)	400mg
	d-カンフル	15mg
	エデト酸ナトリウム	10mg
	滅菌精製水	適量
	全量	100mL

【0024】

比較例3

クロモグリク酸ナトリウム	1000mg
マレイン酸クロルフェニラミン	15mg
塩化ベンザルコニウム	2mg
ホウ酸	1000mg
ホウ砂	500mg
プロピレングリコール	500mg
ポリオキシエチレン(200) ポリオキシプロピレングリコール(70)	400mg
d-カンフル	15mg
エデト酸ナトリウム	10mg
滅菌精製水	適量
全量	100mL

【0025】試験例1：緩衝剤の緩衝能の比較
 緩衝剤の点眼剤におけるpHの緩衝能を試験するため、
 実施例及び比較例の点眼剤(pH 6)に0.1mol/LのNaOH
 溶液(pH 6以上)又は0.1mol/LのHCl(pH 6以下)
 を添加してpHの変化を測定して滴定曲線作成した。そ
 の結果を表1及び図1に示す。
 実施例2：イブシロン-アミノカプロン酸(500mg)-ホ
 ウ酸(1000mg)
 実施例3：イブシロン-アミノカプロン酸(1000mg)-ホ
 ウ酸(1500mg)

30 実施例4：イブシロン-アミノカプロン酸(400mg)-ホ
 ウ酸(1000mg)

実施例5：イブシロン-アミノカプロン酸(200mg)-ホ
 ウ酸(630mg)

比較例1：イブシロン-アミノカプロン酸(500mg)

比較例2：イブシロン-アミノカプロン酸(500mg)-ク
 エン酸(3mg)

比較例3：ホウ酸(1000mg)-ホウ砂(500mg)

【0026】

【表1】

0.1mol/LHCl

	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2	比較例3
2	5.61	5.77	5.48	5.07	5.41	5.86	8.66
1.8	5.64	5.79	5.52	5.13	5.44	5.4	3.75
1.6	5.68	5.82	5.55	5.18	5.49	5.44	3.86
1.4	5.72	5.84	5.58	5.24	5.54	5.49	3.99
1.2	5.76	5.87	5.63	5.31	5.59	5.53	4.15
1	5.8	5.9	5.69	5.38	5.66	5.88	4.38
0.8	5.84	5.93	5.75	5.46	5.75	5.64	4.72
0.6	5.89	5.96	5.81	5.58	5.85	5.7	5.18
0.4	5.94	5.99	5.88	5.7	6.04	5.79	5.56
0.2	5.99	6.02	5.98	5.87	6.29	5.89	5.83
0.1mol/LNaOH							
0.2	6.04	6.05	6.06	6.05	6.98	6.04	6.04
0.4	6.18	6.07	6.13	6.25	8.12	6.22	6.17
0.6	6.2	6.11	6.23	6.42	8.52	6.65	6.29
0.8	6.24	6.14	6.33	6.55	8.71	7.72	6.39
1	6.31	6.18	6.42	6.66	8.85	8.33	6.48
1.2	6.37	6.22	6.49	6.75	8.94	8.58	6.56
1.4	6.44	6.24	6.56	6.82	9.03	8.74	6.63
1.6	6.5	6.27	6.7	6.87	9.1	8.87	6.69
1.8	6.56	6.3	6.75	6.93	9.16	8.87	6.74
2	6.68	6.37	6.86	7.03	9.27	9.12	6.83

【0027】表1及び図1の結果から明らかなように、実施例2、3、4、5で示されるイブシロンーアミノカブロン酸-ホウ酸の混合物を緩衝剤として用いた点眼剤が、比較例1、2、3で示した緩衝剤を用いた点眼剤よりpHの変化が少なかった。

試験例2：溶解実験

実施例2の点眼剤において、溶解剤としてポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)及びその代わりにプロピレングリコール(溶解剤2)の配合量を変えて添加した点眼剤を調製し、沈殿物の有無を観察した。その結果を表2に示す。

* テレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)及びその代わりにプロピレングリコール(溶解剤2)の配合量を変えて添加した点眼剤を調製し、沈殿物の有無を観察した。その結果を表2に示す。

【0028】

【表2】

溶解剤の種類 配合量 (100mL中)	溶解剤1	溶解剤2
20mg	沈殿物あり	沈殿物あり
40mg	沈殿物なし	沈殿物あり
50mg	沈殿物なし	沈殿物あり
100mg	沈殿物なし	沈殿物あり
200mg	沈殿物なし	沈殿物あり

表2の結果から明らかなように、ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)が、沈殿物の生成を抑制する力が強かった。また配合量としては、40mg以上であれば沈殿物はみられなかった。しかし界面活性剤の配合量は、眼組織に対する刺激を考慮すれば、少ないほうが好ましく、通常点眼剤に添加剤として配合される量、即ち500mg以下が望ましいと考えられた。

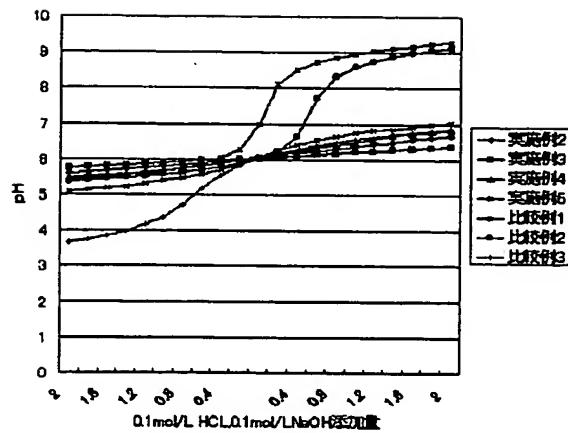
【0029】

【発明の効果】本発明は、点眼剤の緩衝剤としてイブシロンーアミノカブロン酸0.2~1.5重量/容量%及びホウ酸0.5~1.5重量/容量%の混合物を配合することを特徴とする点眼剤組成物であり、点眼剤のpHを安定に維持するための方法を提供するものである。この処方にすることによって点眼剤のpHが経時に安定に5~7.5に保たれるため、pHの上昇或いは低下に起因する眼組織に対する刺激性を軽減すると共に、有効成分或いは塩化ベンザルコニウム等の添加剤成分に由来する結晶析出或いは水に不溶の沈殿物の生成を抑える効果を有している。特に、抗アレルギー用点眼剤であるクロモグリク酸ナトリウム(インターラー)及びマレイン酸クロルフェニラミンを有効成分とした点眼剤に適用すると効果的である。また溶解剤としてポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)を配合することによって有効成分或いは添加剤成分由来の結晶析出或いは水不溶性の沈殿物の生成を抑えることが効果的となる。また更にクロロブタノールを配合した処方は、インターラーによる点眼時の刺激性を軽減することができる。

40

【図面の簡単な説明】
【図1】点眼剤における各種緩衝剤の滴定曲線を示す。

【図1】



フロントページの続き

F ターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC03 CC10 DD09E
DD22Z DD38 DD51Z DD70
FF15 FF36 FF56 FF61
4C086 AA01 AA02 BA08 BC17 MA02
MA03 MA04 MA05 MA17 MA58
NA03 NA06 ZA33 ZB13